

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10240

研究課題名(和文) ClopidogrelおよびPrasugrelの自家静脈グラフト内膜肥厚抑制効果

研究課題名(英文) Impact of Clopidogrel and Prasugrel on suppression of autogenous vein graft.

研究代表者

児玉 章朗 (KODAMA, Akio)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：10528748

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ウサギ自家静脈グラフトモデル，異常血流グラフトモデルを作成した．当初，技術上の問題もありグラフト開存が得られず、内膜肥厚抑制効果を検討することは困難であったが次第に実験系が安定してきた．ClopidogrelおよびPrasugrelのウサギへの至適投与量，経口投与法の確立を試みてきたが，結果的に至適投与の確立は困難であった．そこで深部静脈血栓症で保険償還されたXa阻害剤のEdoxabanを投与し同様のモデルも作製した．グラフト開存が得られたEdoxaban経口投与モデル，コントロール標本での検討では，管腔面積，内膜厚，中膜厚，内膜/中膜比は両群で有意差を認めなかった．

研究成果の概要(英文)：We performed reversed vein graft under normal and poor run-off model. At first some of grafted veins were occluded because of technical problems, thereby, it was difficult to evaluate the effects of Clopidogrel and Prasugrel. Finally the technical problems were resolved. At the same time we tried to search the optimal administration methods and dosage of these drugs. However, we could not to find them. Therefore, we made some grafted veins of Edoxaban-treated rabbits. The assessment of intimal hyperplasia did not show significant differences in their lumen area, intimal thickness, medial thickness, and intima/media index between control grafted veins and Edoxaban-treated grafted veins.

研究分野：医学(血管外科学)

キーワード：閉塞性動脈硬化症 内膜肥厚 静脈グラフト

## 1. 研究開始当初の背景

閉塞性動脈硬化症(ASO)症例は、増加の一途をたどっている。手術手技、治療用カテーテル、人工血管材質そして薬剤の進歩により、血管内治療(経皮的血管形成・ステント留置術)や外科的バイパス手術の早期治療成績は著しく向上しているものの、血管壁内膜肥厚に起因する術後の再狭窄は、遠隔成績向上の障害となっている。現在、下肢 ASO におけるバイパスグラフトとして自家静脈グラフトは第一選択であるが、約 20-30%が晩期閉塞に至る。即ち、この血管内膜肥厚の原因を明らかにしその治療法を確立することは、臨床的に大変重要と思われる。

我々はこれまで、ASO 臨床例に極めて良く相関するイヌ (J Vasc Surg, 1986) およびウサギ (Atherosclerosis, 1994)異常血流モデルを開発し、以下の知見を得た。(1)即ち、異常血流条件下では自家静脈グラフト内膜肥厚が著明に増強され、これに關与する血行力学的因子は壁面剪断応力 ( wall shear stress ) である ( J Vasc Surg, 1986 )(2)low shear stress 下では、prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)、NO の産生低下が認められ(Circ Res 1991, 1993, Surgery 1994, J Surg Res1994, 1995)、特に NO の生産低下は静脈グラフトで顕著かつ長期間におよび動脈グラフトでは軽微かつ一過性である( J Surg Res1997 ) (3)静脈グラフトへの Sendai virus ベクターを用いた内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) 遺伝子導入による内膜肥厚抑制効果を報告し、内皮細胞機能低下が内膜肥厚の要因であることを示した(J Vasc Surg, 1998, Surgery 2002)。また、傷害血管や自家静脈グラフトの内膜肥厚には平滑筋細胞のほか、外膜の線維芽細胞増殖が關与する可能性を報告してきた (Atherosclerosis, 2001, Circulation 1997, J Thorac Cardiovasc Surg 1997)。また、内膜肥厚の病理学的発生機序として血管壁全層の過剰な傷害修復反応であり、それに low shear stress や高脂血症が増悪因子として働いている可能性を明らかにした。以上のように、血管内膜肥厚は多因子性の病態であり、内膜から外膜に至る血管壁構成細胞(内皮細胞、平滑筋細胞、線維芽細胞、血球)が様々な分子を介してクロストークしていることを示してきた。これまでも内膜肥厚抑制を目的として様々な薬物療法が試みられているが、投与方法や投与期間、副作用などの問題から臨床的に有用な治療法はいまだ開発されていないのが現状である。

## 2. 研究の目的

Clopidogrel はチエノピリジン系の抗血小板剤で従来虚血性脳血管障害(心原性脳塞栓症を除く)後の再発抑制および経皮的冠動脈形成術 (PCI)が適用される虚血性心疾患に対し保険適応が認められてきたが、このたび末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制に対しても保険適応が認められることとなった。また Prasugrel も同様の作用機序を有するが CYP2C19 による遺伝子多型の結果、個体差を生じるとされてきた Clopidogrel とことなり個体差が少ないとされている。現在経皮的冠動

脈形成術(PCI)が適用される虚血性心疾患に対し保険適応が認められている。

Clopidogrel は rat caudal artery において動脈の弛緩反応に關与したことが報告されており平滑筋細胞増殖との関連も示唆されている。(Guglielmina, Journal of Pharmacy and Pharmacology 2011;63:1056-62)また冠動脈疾患の患者さんにおいて Clopidogrel が血管内皮 NO 機能を改善したことも報告されている。(Heitzer, Atheroscler Thromb Vasc Biol 2006;26:1648-52)しかし静脈グラフト内皮機能と Clopidogrel との関連に關しての報告は存在しない。そこで Clopidogrel および Prasugrel が静脈グラフト内膜肥厚抑制効果に關与するかどうかを検討する。

## 3. 研究の方法

閉塞性動脈硬化症の臨床例に極めて類似した内膜肥厚促進モデル(ウサギ頸動脈自家静脈グラフト poor run-off モデル、高脂血症ウサギにおけるステント留置モデル)の作製後 Clopidogrel, Prasugrel による静脈グラフト内膜肥厚抑制および内皮機能改善効果をみる。

## 4. 研究成果

ウサギ自家静脈グラフトモデルおよび異常血流グラフトモデルを作成した。当初、技術上の問題もありグラフト開存が得られず、内膜肥厚抑制効果を検討することは困難であったが次第に実験系が安定してきた。一方で Clopidogrel および Prasugrel のウサギへの至適投与量、経口投与方法の確立を試みてきたが、結果的に至適投与の確立は困難であった。そこで同時に深部静脈血栓症で保険償還された Xa 阻害剤の Edoxaban を経口投与したウサギ自家静脈グラフト標本も作製した。

実際の方法、結果を以下に示す。

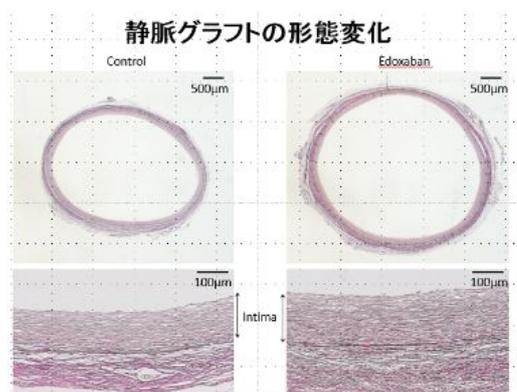
### 方法

動物:ウサギ(日本白色種,オス,2.5-3.0kg, Nippon SLC, Hamamatsu, Japan)を Edoxaban 投与群(Edoxaban 群)と非投与群(Control 群)の 2 群に分けた。Edoxaban 群は Edoxaban を混餌投与(10mg/kg/day)とし、手術 1 週間前からグラフト採取まで投与した。

手術:全身麻酔下に頸部を切開し、右外頸静脈を約 2.5cm 採取した。内腔をヘパリン化生理食塩水にて洗浄後、reversed graft にして右総頸動脈に端々吻合しバイパスを行った。右内頸動脈および右外頸動脈三分枝のうち二分枝を結紮し、内膜肥厚が著明となる poor run off モデルで実験を行った。

組織学的検査:術後 28 日目にグラフトを摘出し、EVG 染色を行い内膜肥厚の有無を評価した。結局、Edoxaban 経口投与モデル 9 例、コントロール 10 例はグラフト開存が得られ、内膜肥厚抑制効果を検討できた。管腔面積、内膜厚、中膜厚、内膜/中膜比を組織学的に検討したところ両群で有意差を認めなかった。

Variable	Control (n=10)	Edoxaban (n=9)	P
Lumen area, mm <sup>2</sup>	8.8±4.8	9.9±2.5	0.55
Intimal thickness, μm	149.1±33.1	123.7±38.8	0.14
Medial thickness, μm	101.0±23.2	97.1±15.6	0.68
Intima/media index	1.5±0.5	1.3±0.6	0.38



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

Kodama A, Koyama A, Sugimoto M, Niimi K, Banno H, Komori K: Association Between Preoperative Frailty and Mortality in Patients With Critical Limb Ischemia Following Infrainguinal Bypass Surgery - Usefulness of the Barthel Index. *Circ J*, 25;82(1):267-274, 2017  
DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0369 査読有

Maekawa T, Komori K, Kodama A, Banno H, Narita H, Sugimoto M: The impact of inflow treatment for claudicants with both aortoiliac and femoropopliteal occlusive disease. *Surg Today*. 47(3):293-300,2017

The impact of inflow treatment for claudicants with both aortoiliac and femoropopliteal occlusive disease 査読有

児玉章朗, 古森公浩

.各論 4.心血管領域(1)PAD

臨牀透析 6 月増刊号 VOL.33 NO.7 197-206,2017 査読無

透析患者の侵襲性治療(株式会社メディカルセンター)

児玉章朗, 古森公浩

週刊 日本医事新報

特集 閉塞性動脈硬化症を疑って診る(監修:古森公浩)

3. 閉塞性動脈硬化症の治療 -薬物治療、血管内治療、外科治療(No. 4868 2017.8.12)

株式会社 日本医事新報社 査読無

児玉章朗, 古森公浩

特集 心臓外科・血管外科の現状と展望 末梢動脈疾患と術後外来管理

日本医師会雑誌 第 146 巻・第 7 号 (1376-1379),2017 査読無

Yokoi H, Ohki T, Kichikawa K, Nakamura M, Komori K, Nanto S, O'Leary EE, Lottes AE, Snyder SA, Dake MD:

Zilver PTX Post-Market Surveillance Study of Paclitaxel-Eluting Stents for Treating Femoropopliteal Artery Disease in Japan: 12-Month Results.

*JACC Cardiovasc Interv*. 9(3):271-7, Feb 2016

DOI: 10.1016/j.jcin.2015.09.035 査読有

Koyama A, Komori K, Otsuka R, Kajikuri J, Itoh T:

Dipeptidyl-peptidase 4 inhibitor reduces intimal hyperplasia in rabbit autologous jugular vein graft under poor distal runoff.

*J Vasc Surg*. 63(5):1360-70. 2016

DOI: 10.1016/j.jvs.2014.12.048 査読有

古森公浩:末梢性動脈疾患(閉塞性動脈硬化症, バージャー病)

心臓 Vol.48 No.4,471-475 2016 (日本医学出版)

査読無

Sugimoto M, Miyachi H, Morimae H, Kodama A, Narita H, Banno H, Yamamoto K, Komori K:

The fate of ischemic limbs in patients with Buerger's disease based on our 30-year experience: does smoking have a definitive impact on the late loss of limbs?

*Surg Today*. 45(4):466-70,2015

DOI: 10.1007/s00595-014-0904-6 査読有

児玉章朗, 古森公浩

PAD(末梢動脈疾患)フットケアを救肢・救命につなげるために必要な知識

第 9 章 侵襲的治療(2)外科的血行再建術

「臨牀透析」31(7):945-953,2015 査読無

古森公浩

[末梢動脈疾患]

末梢血管疾患(PAD)の薬物療法

「medicina」52(13):2376-2379,2015(医学書院)

査読無

古森公浩

血栓症をめぐる将来展望

血管外科の立場から

*International Review of Thrombosis* 10(2),52-55,2015(メディカルレビュー社) 査読無

無

[学会発表] (計 20 件)

古森公浩

血管病治療の最前線-末梢動脈閉塞症(PAD)と動脈瘤-

第 31 回 術後管理研究会(2017 年 10 月 4 日 福岡県)

児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 榊原昌志, 田畑光紀, 小山明男, 杉本昌之, 坂野比呂志,

古森公浩

透析例重症虚血肢バイパス術後大切断回避生

存率予測因子の検討～ frailty, 栄養評価スコアを含めて～

第 117 回日本外科学会定期学術集会 (2017 年 4 月 27 日～29 日 神奈川県)

児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 榊原昌志, 田畑光紀, 小山明男, 杉本昌之, 新美清章, 坂野比呂志, 古森公浩

重症虚血肢バイパス術後大切断回避生存率予測因子の検討～ frailty, 栄養評価スコアを含めて～

第 45 回日本血管外科学会学術総会 (2017 年 4 月 19 日～21 日 広島県)

児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 榊原昌志, 田畑光紀, 小山明男, 杉本昌之, 新美清章, 坂野比呂志, 鴨井大典, 古森公浩

透析例に対する血行再建は EVT first con～ 虚血性創傷治療の面からみた至適血行再建法～

第 57 回日本脈管学会総会 (2016 年 10 月 13～15 日 奈良)

児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 山本規央, 徳永晴策, 田畑光紀, 小山明男, 前川卓史, 杉本昌之, 坂野比呂志, 古森公浩

重症虚血肢に対する Distal bypass 術後 2 年生存に関する因子の検討

～ Barthel index の有用性～

第 44 回日本血管外科学会学術総会 (2016 年 5 月 25 日～27 日 東京都)

児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 山本規央, 徳永晴策, 田畑光紀, 小山明男, 前川卓史, 坂野比呂志, 成田裕司, 鴨井大典, 古森公浩

虚血性創傷を持つ透析患者における distal bypass と infrapopliteal angioplasty ～ Wifl 分類の有用性～

第 116 回日本外科学会定期学術総会 (2016 年 4 月 14 日～16 日 大阪)

児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 山本規央, 田畑光紀, 徳永晴策, 小山明男, 前川卓史, 坂野比呂志, 成田裕司, 古森公浩

透析合併重症虚血肢に対する distal bypass 術一開存率向上のための工夫～

透析患者重症虚血肢に対する distal bypass 術  
第 46 回 日本心臓血管外科学会学術総会 (2016 年 2 月 15～17 日 名古屋)

児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 山本規央, 田畑光紀, 徳永晴策, 小山明男, 前川卓史, 坂野比呂志, 成田裕司, 古森公浩

当科における大腿膝窩(膝上・膝下)動脈バイパス

第 46 回 日本心臓血管外科学会学術総会 (2016 年 2 月 15～17 日 名古屋)

児玉章朗

末梢血管:重症虚血肢に対する集学的治療

第 46 回 日本心臓血管外科学会学術総会 (2016 年 2 月 15～17 日 名古屋)

⑩児玉章朗, 秋田直宏, 藤井孝之, 山本規央, 田畑光紀, 徳永晴策, 小山明男, 前川卓史, 坂野比呂志, 成田裕司, 古森公浩

背側中足動脈に吻合し救肢しえた Buerger 病 CLI 患者の 2 例

第 10 回 Japan Endovascular Symposium (2015

年 8 月 27-28 日 東京)

児玉章朗, 田畑光紀, 徳永晴策, 小山明男, 前川卓史, 坂野比呂志, 成田裕司, 山本清人, 古森公浩

重症虚血肢に対する Distal bypass 術後の臨牀的中期成績

第 43 回日本血管外科学会学術総会 (2015 年 6 月 4 日～5 日 横浜)

児玉章朗, 田畑光紀, 徳永晴策, 小山明男, 前川卓史, 坂野比呂志, 成田裕司, 山本清人, 古森公浩

重症虚血肢患者における鼠径靱帯以下バイパス後潰瘍・壊疽治癒因子の検討

第 115 回日本外科学会定期学術総会 (2015 年 4 月 16 日～18 日 名古屋)

(その他)

1. 名古屋大学 血管外科

<http://www.vasc Surg.jp/>

2. 名古屋大学大学院医学系研究科・医学部医学科 血管外科学(外科学第一)

<http://www-old.med.nagoya-u.ac.jp/medical/6391/6429/kekkangekagaku.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

児玉 章朗 (KODAMA, Akio)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号:10528748

(2)研究分担者

成田 裕司 (NARITA, Hiroshi)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:00528739

(平成 27～28 年まで研究分担者)

古森 公浩 (KOMORI, Kimihiro)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号:40225587

前川 卓史 (MAEKAWA, Takashi)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号:70732684

(平成 27～28 年まで研究分担者)

坂野 比呂志 (BANNO, Hiroshi)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号:80584721

田畑 光紀 (TABATA, Kouki)

名古屋大学・医学部附属病院・医員

研究者番号:20725832

(平成 27～29 年まで研究分担者)

杉本 昌之 (SUGIMOTO, Masayuki)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号:00447814

(平成 28 年～研究分担者)

新美 清章(NIIMI, Kiyooki)  
名古屋大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号:150467312  
(平成 29 年～研究分担者)